＊＊：[2015 年 8 月改訂（第 4 版）]
＊：[2014 年 6 月改訂]
規制区分：劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯法：40℃ 以下
使用期限：容器に表示

肺血管拡張剤（吸入用ガス）

アイノフロー®吸入用 800ppm
INOflo® for inhalation 800ppm

一酸化窒素

日本標準商品分類番号
872190

	承認番号	22000AMI00004000
	薬価収載	対　象　外
	販売開始	2010 年 1 月
	国際誕生	1999 年 12 月
＊＊	効能追加	2015 年 8 月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）
＊＊生命維持のために右－左シャントに完全に依存している心疾患を有する患者［右－左シャントの血流を減少させることにより血行動態が悪化し、致命的になるおそれがある。］

【組成・性状】

有効成分	：一酸化窒素	800 ppm
添加物	：窒素	999,200 ppm

【効能・効果】

・新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
＊＊・心臓手術の周術期における肺高血圧の改善

効能・効果に関連する使用上の注意

＊＊**＜両効能共通＞**
(1) 在胎期間 34 週未満の早産児における安全性及び有効性は確立していない。
(2) 肺低形成を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。
(3) 重度の多発奇形を有する患者における安全性及び有効性は確立していない。

＊＊**＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞**
(1) 本剤は臨床的又は心エコーによって診断された、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者にのみ使用すること。
(2) 先天性心疾患を有する患者（動脈管開存、微小な心室中隔欠損又は心房中隔欠損は除く）における安全性及び有効性は確立していない。

＊＊**＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞**
＊＊(1) 術前投与時の安全性及び有効性は確立していないため、リスク・ベネフィットを勘案し、本剤適用の要否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

＊＊**新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：**
・出生後 7 日以内に吸入を開始し、通常、吸入期間は 4 日間までとする。なお、症状に応じて、酸素不飽和状態が回復し、本治療から離脱可能となるまで継続する。
・本剤は吸入濃度 20 ppm で開始し、開始後 4 時間は 20 ppm を維持する。
・酸素化の改善に従い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

＊＊**心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：**
＊＊・小児：本剤は吸入濃度 10 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 20 ppm まで増量することができる。
＊＊・成人：本剤は吸入濃度 20 ppm で吸入を開始し、十分な臨床効果が得られない場合は 40 ppm まで増量することができる。
＊＊・症状に応じて、血行動態や酸素化が改善し、本治療から離脱可能となるまで継続する。なお、吸入期間は 7 日間程度までとする。
＊＊・離脱の際には、血行動態及び酸素化の改善に従い、5 ppm まで漸減する。その後さらに漸減し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。

用法・用量に関連する使用上の注意

＊＊**＜両効能共通＞**
＊＊(1) 本剤を用いる場合は、専用の一酸化窒素ガス管理システム（アイノベント、アイノフローDS 又はアイノベント／アイノフローDS と同等以上の性能を有する装置）を用いること。［「適用上の注意」の項参照］
＊＊(2) 本剤の吸入濃度は、小児では 20 ppm、成人では 40 ppm を超えないこと。吸入濃度がこれらを超えると、メトヘモグロビン血症発生及び吸入二酸化窒素（NO_2）濃度増加の危険性が増加する。
(3) 本剤の投与を急に終了又は中止すると、肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化がみられることがある。肺動脈圧の上昇又は酸素化の悪化は本剤に反応しない患者においてもみられることがある。

＊＊**＜新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善＞**
(1) 本剤吸入開始時の吸入酸素濃度（FiO_2）は 1.0 である。
(2) 吸入開始後 4 時間以降に動脈血酸素分圧（PaO_2）＞60 mmHg 又は経皮的動脈血酸素飽和度（SpO_2）＞92%になれば本剤の吸入濃度を 5 ppm に減量していく。
(3) FiO_2 を減量し、FiO_2＝0.4～0.6 で PaO_2＞70 mmHg になるまで本剤の吸入濃度は 5 ppm で維持する。
(4) 離脱の際は、臨床的に安定していることを確認し、本剤を徐々に減量しながら慎重に終了する。終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよい。［「重要な基本的注意」の項参照］
(5) 投与中止の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm 投与中、酸素化に変化がみられない場合は FiO_2 を 0.1 増量のうえ、本剤を中止し、患者の状態を十分に観察すること。酸素化が悪化する場合は本剤を 5 ppm で再開し、12～24 時間後に本治療の中止を再考すること。

＊＊**＜心臓手術の周術期における肺高血圧の改善＞**
＊＊(1) 本剤の効果は速やかに発現し、投与後 5～20 分で肺動脈圧の低下及び酸素化の改善がみられる。用いた用量で十分な効果が得られない場合、投与後 10 分間以上あけて、増量することができる。本剤投与後 30 分間経過し、血行動態や酸素化の改善がみられない場合は、本剤の投与中止を検討すること。
＊＊(2) 離脱の際は、本剤の吸入濃度を 1 ppm まで徐々に減量すること。1 ppm で血行動態及び酸素化が安定している場合、12 時間毎に離脱を試みること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意
＊＊(1) 本剤は、肺高血圧の治療に十分な経験を持つ医師が使用すること。投与に際しては緊急時に十分な措置ができる医療機関で行うこと。
＊＊(2) 新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療において、本剤の使用によっても酸素化の改善が認められない場合は、体外式膜型人工肺（ECMO）等の救命療法を考慮すること。
(3) 本剤の効果を最大限に発揮するため、十分な呼吸循環管理等を行うこと。
＊＊(4) 離脱の際には、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO_2 濃度、PaO_2、血中メトヘモグロビン（MetHb）濃度等のモニタリング項目の他、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療の場合、心エコー検査による右－左シャント消失の確認等、血行動態の評価も参考にすること。

**(5) 心臓手術の周術期における肺高血圧の治療の場合、本剤による治療は、循環動態及び酸素化の緻密なモニタリング下で行うこと。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	臨床症状・処置方法	機序・危険因子
低酸素性呼吸不全の治療に用いられ NO を供給する薬剤 ・ニトロプルシドナトリウム ・ニトログリセリン ・スルフォンアミド	これらの薬剤との併用により、血中 MetHb 濃度が増加し、血液の酸素運搬能が低下する可能性がある。併用する場合、血中 MetHb 濃度を十分観察すること。	相加作用により血中 MetHb 濃度を増加させる。

3. 副作用

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

国内：

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者を対象に実施した臨床試験（INOT12 試験[1]）において、安全性解析対象例 11 例中、副作用は認められなかった。

海外：

新生児遷延性肺高血圧症患者を対象とした臨床試験（CINRGI[2] 及び INO-01/02 試験[3]）において、安全性解析対象例 224 例中 85 例に副作用が認められた。主な副作用は、血小板減少症 19 例（8.5%）、メトヘモグロビン血症 15 例（6.7%）、低カリウム血症 10 例（4.5%）、ビリルビン血症 8 例（3.6%）、痙攣 8 例（3.6%）、無気肺 8 例（3.6%）及び低血圧 7 例（3.1%）であった。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

**国内:

**心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（12 例）及び成人患者（6 例）を対象に実施した臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験[4]）において、3 例に 4 件（出血、気胸、血液量減少症、血中ブドウ糖増加）の副作用が認められた。

(1) **重大な副作用**

メトヘモグロビン血症：本剤投与中にメトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、このような場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[「適用上の注意」の項参照]

徐脈：本剤投与中に徐脈がときにあらわれることがある（2 例/224 例、0.9%[注]）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

心停止：本剤投与中に心停止がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%[注]）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

重篤なビリルビン血症：本剤投与中に重篤なビリルビン血症がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%[注]）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

気胸：本剤投与中に気胸がときにあらわれることがある（1 例/224 例、0.4%[注]）ので、このような場合は、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

本剤投与中に次のような副作用があらわれることがある。

	1～10%未満[注]	1%未満[注]
一般全身障害		発熱 全身性浮腫 多臓器不全 過量投与 周産期障害
心臓・血管系障害	徐脈 高血圧症 低血圧	不整脈 二段脈 心血管障害 心停止 出血 頻脈
消化器系障害		胆汁うっ滞性黄疸 胃腸障害 吐血 メレナ 胃潰瘍 嘔吐
血液・リンパ球障害	白血球増加症 メトヘモグロビン血症 血小板減少症	貧血 凝固障害 白血球減少症 血小板血症
代謝・栄養障害	ビリルビン血症 浮腫 高血糖 低カリウム血症	アシドーシス 高カルシウム血症 高カリウム血症 低カルシウム血症 低マグネシウム血症 低ナトリウム血症 NPN（非蛋白性窒素）増加
神経系障害	痙攣	脳出血 脳梗塞 脳血管障害 高血圧 頭蓋内出血
呼吸器系障害	無気肺 低酸素血症	喘息 過換気 肺障害 肺水腫 肺出血 胸水 気胸 喘鳴
皮膚・付属器官障害		発疹
特殊感覚障害		ろう 耳の障害 聴覚過敏 網膜障害
泌尿・生殖器障害	血尿	腎尿細管壊死

注： 頻度については海外臨床試験（CINRGI[2] 及び INO-01/02 試験[3]）より算出した。

4. 高齢者への投与

高齢者に対する安全性は確立していない。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していない。

6. 小児等への投与

新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

**国内臨床試験では、出生後 21 日齢未満（出生後 7 日未満に吸入開始し、最長 14 日まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について試験が行われた[1]。海外臨床試験では、出生後 7 日まで（生後 96 時間以内に開始し、最長 96 時間又は生後 7 日までのどちらか早い時期まで）の新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全について[2]、及び出生後 17 日齢未満（出生後 72 時間以内に開始し最長 14 日間）の新生児について[3] 試験が行われた。

心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

**国内臨床試験では、10 歳以下の心臓手術を受ける小児患者について試験が行われた[4]。

7. 過量投与

過量投与により血中 MetHb 濃度及び吸気中 NO_2 濃度が増加することがある。[「適用上の注意」の項参照]

血中 MetHb 濃度の増加により血液の酸素運搬能が低下する。吸気中 NO_2 濃度の増加により急性の肺損傷をきたすことがある。

8. 適用上の注意

(1) 本剤は、吸気中 NO 濃度、吸気中 NO_2 濃度、PaO_2、血中 MetHb 濃度をモニターしながら投与すること。

(2) 血中 MetHb 濃度は、本剤吸入開始後 1 時間以内に測定し、以降 12 時間以内は頻回に測定すること。また、24 時間以降は少なくとも 1 日毎に測定すること。

(3) 本剤の吸入濃度は吸気回路の患者近位で測定すること。吸気中 NO_2 濃度及び吸気中酸素濃度についても同じ場所でアラームがついたモニタリング装置を用いて測定すること。

(4) 血中 MetHb 濃度が 2.5%を超える場合は、本剤吸入濃

度の減量又は投与を中止すること。その後も改善がみられない場合には、必要に応じてビタミンC、メチレンブルー又は輸血で対処すること。

(5) 吸気中 NO_2 濃度は、可能な限り定常状態において 0.5 ppm 未満を維持すること。濃度が 0.5 ppm を超えた場合は、一酸化窒素ガス管理システムを点検し、原因を精査すること。可能であれば本剤又は FiO_2 を減量すること。

(6) 本剤治療の不慮の中断を避け、適時に交換できるように本剤の容器残圧を表示し、予備の薬剤を用意しておくこと。吸引、患者の搬送及び救急蘇生法などの用手換気でも本剤を使用できるようにしておくこと。

(7) NO_2 の吸入を防ぐため、使用開始時には必ず圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システム等の中の空気を本剤で置換すること。圧力調整器や一酸化窒素ガス管理システムの使用にあたっては、それぞれの取扱説明書や添付文書を参照すること。

(8) 停電や一酸化窒素ガス管理システムの故障に備え、補助発電機による電力供給や予備の医療機器が利用できるようにしておくこと。

9. その他の注意

＊(1) 生後 4 週から 18 歳までの特発性肺動脈性肺高血圧症、心筋症、先天性心疾患の患者を対象とした海外臨床試験において、左心不全の既往のある患者では、肺水腫等を伴う心不全が発症するおそれがあると報告されている [5]。

(2) ウサギを対象とした試験で、出血時間の延長が報告されている [6,7,8]。ヒト成人を対象とした試験では一貫したデータが得られておらず [9,10]、新生児遷延性肺高血圧症におけるプラセボ対照二重盲検比較試験では、出血性合併症が増加することはなかった [2,3]。

(3) 細菌を用いた復帰突然変異試験では、5,000 ppm で有意な復帰変異体数の増加がみられ [11]、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験では 1,650 ppm 以上で染色体異常誘発性（構造的染色体異常）を示した [12]。また、マウスリンフォーマ TK 試験では、4.23 mM（2,062 ppm）以上で濃度依存性のある突然変異頻度の増加がみられた [13]。

【薬物動態】

吸入された NO は肺血管から血中に移行すると、速やかにヘモグロビンと結合しニトロシルヘモグロビンを形成し、酸化により硝酸塩及び亜硝酸塩に代謝不活化される [14]。吸入量の 73±5%が硝酸塩として尿中に排泄される [15]。形成されたニトロシルヘモグロビンも酸化により、速やかに MetHb に変換される。このように NO の代謝は速やかにおこるため、NO 自体の血中濃度を直接測定するのは困難である。しかし、NO により産生される血中 MetHb 濃度が NO の代替指標となると考えられ、海外および国内の試験では、血中 MetHb 濃度が測定されている。

＜海外薬物動態試験結果＞

新生児遷延性肺高血圧症と診断された新生児患者では本剤の吸入濃度が高いほど血中 MetHb 濃度は増加し、本剤を 80 ppm 吸入した 36 例中 13 例（36%）で血中 MetHb 濃度が 7%を超えた。血中 MetHb 濃度が 7%を超えた患者から得られた血中 MetHb 濃度のピーク到達時間は平均 10.5±9.5 時間であった [3]。

＊＊＜国内薬物動態試験結果＞

＊＊新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の国内臨床試験では本剤を 20 ppm から開始したが、血中 MetHb 濃度は全 11 例で 2%を超えることはなかった [1]。心臓手術の周術期における肺高血圧の治療のため 10～20 ppm の用量で実施した国内臨床試験では、血中 MetHb 濃度は全 18 例で 2%を超えることはなかった [4]。

【臨床成績】

＊＊新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善：

＜国内臨床試験における成績＞

在胎期間 34 週以上で生後 7 日未満の、新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全患者 11 例を対象に、臨床試験（INOT12 試験 [1]）を実施した。本剤 20 ppm を 4 時間吸入させ、吸入開始後 4 時間以降に PaO_2＞60 mmHg 又は SpO_2＞92%の条件を満たした場合は本剤吸入濃度を 5 ppm に減量した。また、FiO_2＝0.4～0.6 で PaO_2＞70 mmHg になるまで 5 ppm で維持した。臨床的に安定していることが確認されれば NO 吸入濃度を徐々に減量しながら終了し、終了前には FiO_2 を 0.1 増量してもよいこととした。投与期間は最長 14 日間とした。

その結果、有効性解析対象例となった 10 例において、吸入後 30 分、1 時間及び 24 時間の酸素化指数（OI）の変動（平均値±SD）はそれぞれ-21.3±37.0、-19.7±37.9 及び-27.2±33.0 であり、海外臨床試験と同様酸素化の改善を示した。本試験では NO 吸入開始後、除外基準に抵触していることが明らかになった 1 例が死亡したが、本剤吸入による副作用は認められなかった。

＜海外臨床試験における成績＞

在胎期間 34 週以上で生後 4 日以内の新生児遷延性肺高血圧症患者 186 例（プラセボ吸入群：89 例、本剤吸入群：97 例）を対象に、プラセボ対照無作為割付比較試験（CINRGI 試験 [2]）を実施した。本剤を 20 ppm より開始し、4 時間以降 24 時間までに PaO_2≧60 mmHg かつ pH 7.35～7.55 であれば吸入濃度を 5 ppm に減量し、FiO_2 が 0.7 未満となるか、96 時間又は生後 7 日までのいずれか早い時期まで吸入を継続した。ただし、吸入中止後に PaO_2≧60 mmHg を維持するために FiO_2＞0.8 にする必要がある場合には、NO 吸入を再開した。最初の吸入開始後 24 時間以内に再開する場合は 20 ppm で、24 時間以降の場合は 5 ppm で再開した。NO 吸入を再開しても効果がみられない場合や（FiO_2＝1.0 で PaO_2＜60 mmHg）、血中 MetHb＞4%又は吸気中 NO_2 濃度＞5 ppm の場合は NO 吸入を中止した。

その結果、ECMO 適用例は、プラセボ吸入群（57.3%）に比較して本剤吸入群（30.9%）で有意に少なかった（P=0.001）。

ECMO 適用率

	プラセボ吸入群	本剤吸入群	P 値
ECMO 適用	51/89 例 (57.3%)	30/97 例 (30.9%)	0.001 (Cochran-Mantel-Haenszel 検定)
ECMO 非適用	38/89 例 (42.7%)	67/97 例 (69.1%)	

さらに、本剤吸入群ではプラセボ吸入群に比べ、OI、PaO_2、肺胞気・動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、動脈血・肺胞気酸素分圧比（a/A）を指標とした酸素化の有意な改善がみられた（いずれも分散分析で P≦0.001）。

＊＊心臓手術の周術期における肺高血圧の改善：

＊＊＜国内臨床試験における成績＞

＊＊心臓手術の周術期における肺高血圧を有する小児患者（0～10 歳、12 例）及び成人患者（19～57 歳、6 例）を対象に臨床試験（IK-3001-CVS-301 試験 [4]）を実施した。小児患者は、グレン手術、フォンタン手術又はその他の先天性心疾患手術を受ける患者、成人患者は左心補助人工心臓（LVAD）装着手術を受ける患者を対象とした。本剤の開始用量は小児では 10 ppm、成人では 20 ppm とした。医師の判断により、小児は 20 ppm、成人では 40 ppm までの増量を可能とした。臨床的に離脱が可能になるまで投与を継続した。なお、本剤の投与期間は 1.18～55.18 時間であった。成人患者における平均肺動脈圧（mPAP）のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は-6.0±6.686 mmHg であった。小児患者における補正中心静脈圧（CVP）のベースラインから最

終評価時点（24 時間以内）までの変化量は-3.1 ±2.15 mmHg であった。PaO_2/FiO_2比のベースラインから最終評価時点（24 時間以内）までの変化量は、成人患者では-7.53±95.856、小児患者では 35.49±99.215 であった。

【薬効薬理】

肺血管拡張作用

NO は吸入投与によりラット（5～40 ppm）[16]、ヒツジ（8～512 ppm）[17]、イヌ（17～47 ppm）[18] 及びブタ（5～40 ppm）[19] を用いた *in vivo* 低酸素性肺血管収縮モデル、ヒツジを用いた U-46619 誘発肺血管収縮モデル（5～80 ppm）[20] 並びにラットモノクロタリン誘発肺高血圧症モデル（20～100 ppm）[21] において、いずれも最低濃度から迅速かつ濃度依存的な肺血管拡張作用を示した。また、ヒツジ新生児遷延性肺高血圧症モデル（6～100 ppm）[22] においても NO 吸入は最低濃度より濃度依存的な血管拡張作用を示し、細菌及び LPS 注入によるブタ敗血症／エンドトキシンショックモデルに対しても二相性の肺動脈圧及び肺血管抵抗の上昇を抑制した[23,24]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： 一酸化窒素（Nitric Oxide）
化学名： Nitric Oxide
分子式： NO
分子量： 30.01
構造式：

性　状： 一酸化窒素は室温において無色のガスであり、水素と共に熱したときのみ燃焼する。
沸　点： 一酸化窒素の沸点は気圧 101.3 kPa において -151.7℃（-241.1 °F、121.5 K）である。
臨界温度： 一酸化窒素の臨界温度は-92.9℃（-135.2 °F、180.3 K）である。
臨界圧： 一酸化窒素の臨界圧は 6,550 kPa（65.5 bar、949.4 psia、64.6 atm）である。
比体積： 一酸化窒素の比体積は温度 21.1℃、気圧 101.3 kPa において 811,600 cm^3/kg（13 ft^3/lb）である。
溶解性： 一酸化窒素 1 mL は温度 0℃、気圧 101.3 kPa で水 13.55 mL に溶ける。

【取扱い上の注意】

本剤は、高圧ガスの状態で充てんされているので、高圧ガス保安法に則り下記のことに注意すること。

1. 取扱い時の注意
・容器は転落・転倒、打撃などの衝撃を与えないよう静かに取扱うこと。
・本剤の有効成分である NO は空気中の酸素と結合し、人体に有害な NO_2に変化するため、本剤の使用及び保管に際しては換気等に十分注意すること。

2. 保管（貯蔵）時の注意
・容器は、「高圧ガス容器置場」であることを明示した所定の場所に、充填容器と空容器に区別し、直立させ、固定して保管すること。
・容器は、直射日光を避け、通風・換気のよいところに貯蔵し、常に 40℃以下に保つこと。
・容器置場には作業に必要な用具以外のものは置かないこと。
・容器置場には関係者以外の立ち入りを禁止すること。
・容器は湿気水滴等による腐食を防止する措置を講じること。
・バルブは損傷を防止する措置を講じること。

3. 使用（消費）時の注意
・本剤使用中の医療従事者への NO 及び NO_2曝露について試験が行われ、NO 及び NO_2 曝露は短時間かつ米国の労働安全衛生局（OSHA）等の基準値より十分に低かったと報告されているが[25]、本剤投与中室内の換気には十分に注意すること。
＊・医療従事者が本剤に曝露すると、胸部不快感、めまい、のどの渇き、呼吸困難、頭痛があらわれることがある。
・本剤を他の医療用ガスの代わりに使用しないこと。
・容器が転落、転倒しないようロープ等で固定して使用すること。
・使用に当たっては、ラベル等により本剤であることを確かめること。
・使用に先立って、ガス漏れ、その他異常のないことを確認すること。
・NO に適した材質の圧力調整器を使用すること。
・バルブの開閉は静かに行い、使用時は全開にすること。
・バルブ、圧力調整器、一酸化窒素ガス管理システム、呼吸器の回路等、本剤と接触する部分に油脂類、または塵埃等の付着がないことを確かめること。
・パッキン類は所定のものを使用すること。
・パッキン等を破損する恐れがあるため、バルブや継ぎ手を工具等で締めないこと。
・容器の授受に際しては、あらかじめ容器を管理する者を定め、その者が立会い、容器の記号番号による管理を行うこと。
・使用後はバルブを閉じ、アウトレットキャップをつけること。
・使用済みの容器は販売業者が回収するため廃棄しないこと。

4. ガス漏洩時の注意
・容器からガス漏れのある場合は直ちにバルブを閉じてガスの使用を中止すること。
・安全弁からのガス噴出の場合は、通風の良い安全な場所に容器を移動すること。

5. 搬送時の注意
・容器は、直射日光を避け 40℃以下に保ち、固定して安全に運搬すること。

【承認条件】

＊＊医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
＊＊**［新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善］**
国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
＊＊**［心臓手術の周術期における肺高血圧の改善］**
＊＊国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

[88 型耐圧金属製密封容器]
アルミニウムボンベ（ボンベ内容積 15.7 L）

【主要文献】

1) 社内資料 / 第Ⅲ相オープン試験（INOT12 試験）.
2) Clark R H, *et al*. New Eng J Med. 2000; 342(7): 469-74.
3) Davidson D, *et al*. Pediatrics 1998; 101(3): 325-34.
＊＊4) 社内資料 / 国内臨床試験(IK-3001-CVS-301 試験)
＊＊5) Barst RJ, *et al*. Pediatr Cardiol. 2010 Jul;31(5):598-606.
6) Huang QW, *et al*. Biol Neonate. 1999; 76(6): 374-82.
7) Hedenstierna G, *et al*. Abstract A657 Anaesthesiology. 1993; 78: 1.
＊8) Högman M, *et al*. Acta Physiol Scand 1994,151,125-129.
9) Radomski MW, *et al*. Proc Natl Acad Sci USA. 1990; 87(13): 5193-7.
10) 社内資料 / 臨床薬力学試験（ICR 013402 試験）
11) 社内資料 / 復帰突然変異試験（1303/001-1052）

12) 社内資料 / 染色体異常試験（1303/5-1052）
13) 社内資料 / マウスリンフォーマ TK 試験（遺伝子突然変異試験、1303/002-1052）
14) Wennmalm A, *et al*. Br J Pharmacol. 1992; 106(3): 507-8.
15) Westfelt UN, *et al*. Br J Pharmacol. 1995; 114: 1621-4.
16) Kouyoundjian C, *et al*. J Clin Invest. 1994; 94: 578-84.
17) Young JD, *et al*. Br J Anaesth. 1994; 73: 511-6.
18) Romand JA, *et al*. J Appl Physiol. 1994; 76: 1350-5.
19) Jacob TD, *et al*. J Appl Physiol. 1994; 76: 1794-801.
20) Frostell C, *et al*. Circulation. 1991; 83: 2038-47.
21) Katayama Y, *et al*. Respir Physiol. 1994; 97: 301-7.
22) Zayek M, *et al*. J Pediatr. 1993; 122: 743-50.
23) Berger JI, *et al*. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1080-6.
24) Ogura H, *et al*. Surgery. 1994; 116: 313-21.
25) Phillips ML, *et al*. Pediatrics. 1999; 104(5): 1095-100.

【文献請求先】

主要文献は、下記にご請求ください。

エア・ウォーター株式会社
医療カンパニー
〒105-0001
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号
TEL 03-3578-7812
FAX 03-3578-7819

選任外国製造医薬品等製造販売業者
エアウォーター株式会社
東京都港区虎ノ門三丁目 18 番 19 号

外国製造医薬品等特例承認取得者
INO Therapeutics
アイノ　セラピューティックス　エルエルシー（米国）

製造（輸入）業者
住友精化株式会社
兵庫県加古郡播磨町宮西 346 番地の 1